



PCT/CH 2004/000374

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 28 JUN 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern,

18. Juni 2004

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

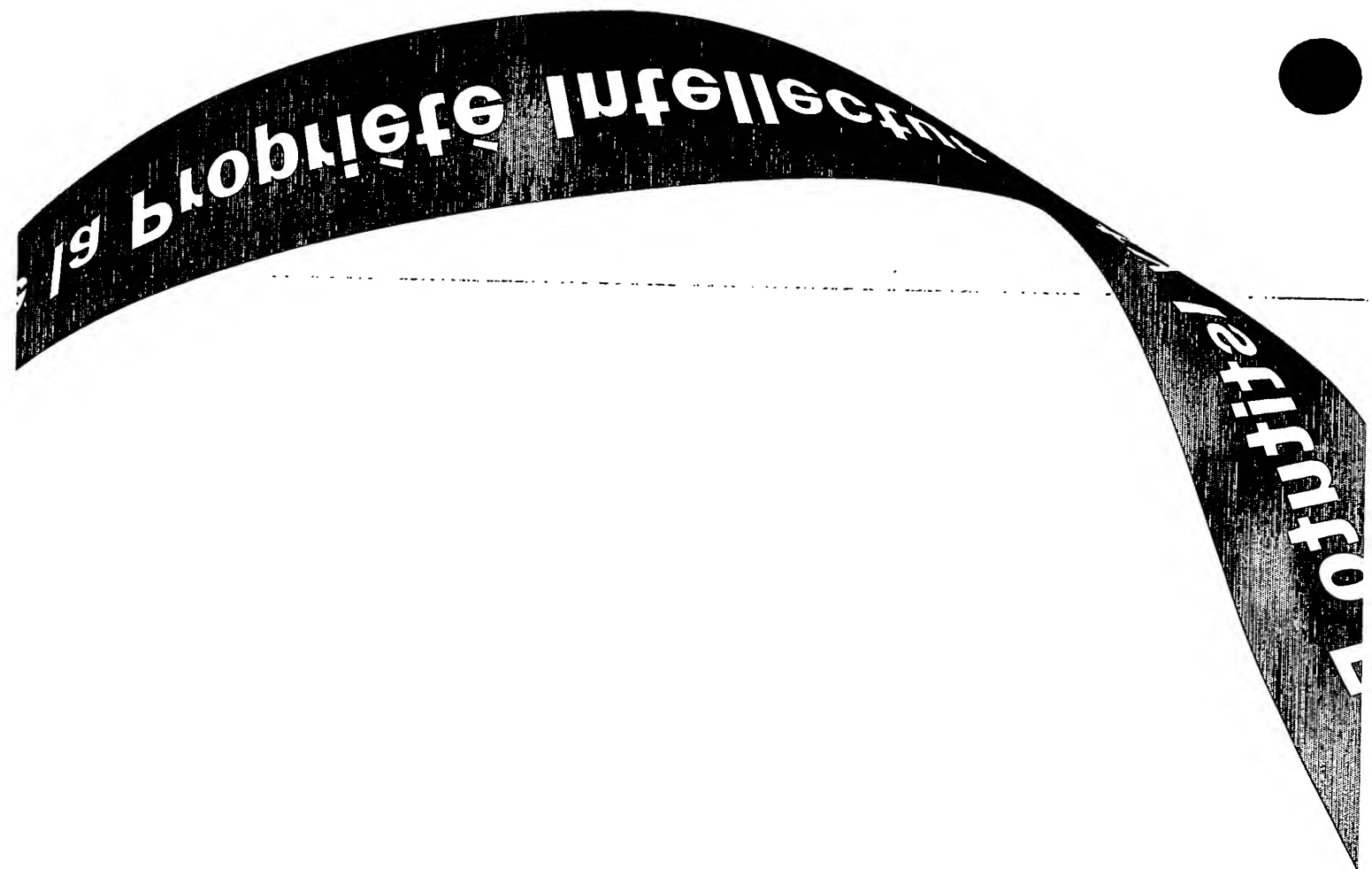
Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni

Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY



BEST AVAILABLE COPY

Patentgesuch Nr. 2003 1109/03

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Neue kristalline Formen von Perindopril erbumine.

Patentbewerber:

AZAD Pharma AG
Bahnhofstrasse 9
3125 Toffen

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

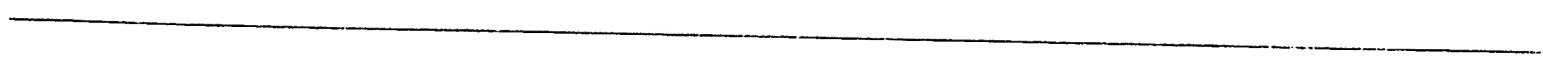
Anmeldedatum: 24.06.2003

Voraussichtliche Klassen:

Uebertragung an :

AZAD Pharmaceutical Ingredients AG
Friedbergstrasse 68
8200 Schaffhausen

BEST AVAILABLE COPY
FROM THE ORIGINAL COPY



BEST AVAILABLE COPY

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire Invariable
Esemplare immutabile

110903

P1227CH

AZAD Pharma AG

24.06.2003 / bc

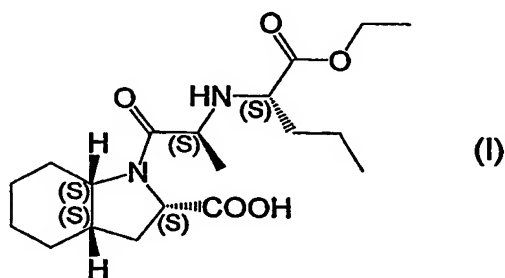
BEST AVAILABLE COPY

Neue kristalline Formen von Perindopril erbumine

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft zwei neue kristalline Formen von Perindopril erbumine.

Perindopril ((2S,3aS,7aS)-1-[2-(1-Ethoxycarbonyl-(S)-butylamino)-(S)-propionyl]-octahydroindol-2-carbonsäure)

- 10 hat die folgende Formel (I):



- 15 Perindopril erbumine ist das tert.-Butylaminsalz von Perindopril.

- Perindopril wirkt als ACE-Inhibitor (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) und wird zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen angewendet, im Speziellen zur
20 Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

In EP 49658, US 4508729, EP 308341 und US 4914214 sowie in EP 1256590 und WO 01/58868 werden Synthesen für Perindopril beschrieben.

25

In WO 01/87835, WO 01/87836 und WO 01/83439 werden -- -- -- Kristallisationen von Perindopril erbumine aus Ethylacetat (WO 01/87835), aus Dichloromethan oder Ethylacetat (WO 01/87836) und aus Chloroform (WO 01/83439) und die dabei

erhaltenen kristallinen Formen α (WO 01/87835), β (WO 01/87836) und γ (WO 01/83439) beschrieben.

- 5 Es wurde nun gefunden, dass bei der Kristallisation von Perindopril erbumine aus tert. Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.2 % Wasser enthält, zwei weitere kristalline Formen δ und ϵ erhalten werden können. Diese neuen kristalline Formen δ und ϵ werden durch folgende XRD-Daten charakterisiert (vgl. die nachstehenden Tabellen 1 und 2):
- 10

Tabelle 1: XRD-Daten von Perindopril erbumine, kristalline Form δ (relative Intensitäten wurden dem durch $\text{CuK}\alpha$ -Bestrahlung erhaltenen Pulverdiagramm entnommen).

Winkel 2 theta (°)	lattice spacing d (Å)	relative Intensität I/I_{\max} (%)
5.27	16.79	2
8.93	9.93	100
9.75	9.10	32
10.65	8.34	10
14.63	6.10	25
14.97	5.97	39
15.27	5.85	48
15.95	5.61	53
16.41	5.46	24
17.27	5.19	18
17.87	5.02	15
18.63	4.83	13
19.99	4.51	29
20.37	4.43	26

21.31	4.24	57
21.83	4.15	37
22.49	4.03	26
23.15	3.92	19
23.65	3.84	29
23.99	3.79	16
24.71	3.69	15
25.33	3.60	15
25.75	3.55	15
26.43	3.46	21
26.77	3.42	18
28.19	3.26	24

Tabelle 2: XRD-Daten von Perindopril erbumine, kristalline Form ϵ (relative Intensitäten wurden dem durch $\text{CuK}\alpha$ -Bestrahlung erhaltenen Pulverdiagramm entnommen).

Winkel 2 theta (°)	lattice spacing d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
5.28	16.75	2
8.43	10.52	22
8.87	10.00	100
9.45	9.39	92
10.01	8.87	20
13.58	6.57	6
14.21	6.28	14
14.79	6.04	61
1531	5.84	53

b
D

5

10

15

Sie können erfindungsgemäss als therapeutische Wirkstoffe verwendet und zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen

Trägermaterial zu einem Medikament verarbeitet werden.
Dieses Medikament kann dann zur Behandlung von
kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, im
Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und
5 Herzinsuffizienz.

Pharmazeutisch akzeptable Trägermaterialien zur Herstellung
von Medikamenten sind allgemein bekannt und jedem Fachmann
geläufig.

10

~~Da verschiedene Formen eines pharmazeutischen Wirkstoffs,~~
wie zum Beispiel neue kristalline Formen, in der Regel
verschiedene Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und
Lösungsgeschwindigkeiten haben, können sie für die
15 betreffenden Patienten von grossem Nutzen sein, da sie es
vielleicht ermöglichen, die Dosis zu verkleinern oder die
Dosisintervalle zu vergrössern und dadurch die
Medikamentenkosten zu senken.

20 Die folgenden Beispiele sollten die Erfindung illustrieren,
ihren Umfang und ihre Anwendung aber in keiner Weise
einschränken:

Die XRD-Spektren wurden auf einem Philips ADP1700
25 Pulverdiffraktometer gemessen bei einer Cu-Bestrahlung von
 $K_{\alpha 1} = 0.15406$ nm und $K_{\alpha 2} = 0.15444$ nm und einer Spannung von
40 kV.

30 Beispiel 1: Kristalline Form 8 von Perindopril erbumine

5.00 g Perindopril erbumine wurden in 50 ml MTBE
- suspendiert und mit 0.95-ml-Wasser versetzt. Die erhaltene -
Suspension wurde unter Rühren auf 48°C erwärmt, wobei sich
35 eine klare Lösung bildete. Diese Lösung wurde unter Rühren
auf 41°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde angeimpft,
wonach die Kristallisation begann. Während 30 min wurde bei
40 - 41°C gerührt, und dann wurde während 1 h auf 34°C

abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit 10 ml MTBE gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 1.85 g Perindopril erbumine der kristallinen Form δ erhalten.

5 Beispiel 2: Kristalline Form δ von Perindopril erbumine

11.09 g Perindopril erbumine wurden in 130 ml MTBE suspendiert und mit 2 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde unter Rühren auf 51°C erwärmt, wobei sich
10 eine klare Lösung bildete. Diese Lösung wurde während 120 min unter Rühren auf 35°C abgekühlt. Bei 44°C wurde angeimpft, wonach die Kristallisation begann. Bei 35 - 37°C wurden unter reduziertem Druck während 45 min 50 ml MTBE abdestilliert. Dabei wurde auch das Wasser azeotrop
15 entfernt. Dann wurden nochmals 50 ml MTBE zugegeben und bei 35 - 37°C wurden nochmals 50 ml MTBE unter reduziertem Druck während 60 min abdestilliert. Bei 35 - 37°C wurde während 15 h weitergerührt und dann der erhaltene Niederschlag abfiltriert und mit 10 ml MTBE gewaschen. Nach
20 dem Trocknen wurden 8.42 g Perindopril erbumine der Kristallinen Form δ erhalten.

Patentansprüche

1. Kristalline Form δ von Perindopril erbumine,
5 charakterisiert durch folgende XRD-Daten (gemessen auf
einem Pulverdiffraktometer mit $\text{CuK}\alpha$ Bestrahlung):

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstan d d (Å)	relative Intensität I/I_{max} (%)
5.27	16.79	2
8.93	9.93	100
9.75	9.10	32
10.65	8.34	10
14.63	6.10	25
14.97	5.97	39
15.27	5.85	48
15.95	5.61	53
16.41	5.46	24
17.27	5.19	18
17.87	5.02	15
18.63	4.83	13
19.99	4.51	29
20.37	4.43	26
21.31	4.24	57
21.83	4.15	37
22.49	4.03	26
23.15	3.92	19
23.65	3.84	29
23.99	3.79	16

24.71	3.69	15
25.33	3.60	15
25.75	3.55	15
26.43	3.46	21
26.77	3.42	18
28.19	3.26	24

2. Kristalline Form ϵ von Perindopril erbumine,
 charakterisiert durch folgende XRD-Daten (gemessen auf
 5 einem Pulverdiffraktometer mit $\text{CuK}\alpha$ Bestrahlung):

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstan d d (Å)	relative Intensität I/I_{max} (%)
5.28	16.75	2
8.43	10.52	22
8.87	10.00	100
9.45	9.39	92
10.01	8.87	20
13.58	6.57	6
14.21	6.28	14
14.79	6.04	61
1531	5.84	53
1584	5.65	49
16.43	5.45	13
16.84	5.32	13
17.65	5.09	18
18.65	4.82	11
19.87	4.54	29



5

10

10

15

20

110000

- 10 -

8. Verfahren zur Herstellung von Perindopril erbumine der kristallinen Form 8 gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass aus tert. Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.5 % Wasser enthält, bei 30 - 45°C kristallisiert wird.

5

BEST AVAILABLE COPY

Zusammenfassung

- Beschrieben werden zwei neue kristalline Formen δ und ϵ von
- 5 Perindopril erbumine. Diese eignen sich als therapeutische Wirkstoffe für Medikamente zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.
- 10 Die kristalline Form ϵ wird bei der Kristallisation aus MTBE, welcher 1.5 - 2.5% Wasser enthält, bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 45°C, erhalten; diese Kristallisation erfolgt zweckmässigerweise unter Rühren. Wird dann das Wasser entfernt, zweckmässigerweise durch azeotrope
- 15 Destillation, vorzugsweise bei 35 - 37°C, und wird dann für mindestens 15 h bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 37°C, weitergerührt, wandelt sich die kristalline Form ϵ in die kristalline Form δ um.